

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤ Int. Cl. ⑤ 日本分類  
O 07 d 16 E 363  
A 61 k 16 E 38  
30 B 4  
30 B 53

日本国特許庁

①特許出願公告

昭45-39541

## ⑩特許公報

④公告 昭和45年(1970)12月12日

発明の数 1

(全4頁)

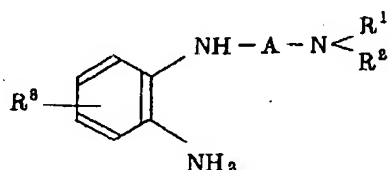
1

## ⑤ベンズイミダゾール誘導体の製法

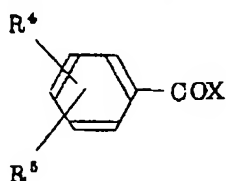
①特 願 昭42-57465  
②出 願 昭42(1967)9月7日  
③発 明 者 長谷川元  
武蔵野市中町2の25の6  
丸山裕  
東京都杉並区和田2の35の7  
④出 願 人 吉富製薬株式会社  
大阪市東区平野3の35  
代 表 者 不破泰  
代 理 人 弁理士 高宮城勝

## 発明の詳細な説明

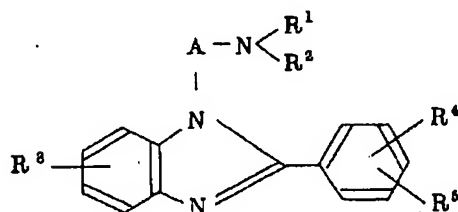
本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式



で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製法に関する。

上記各式中、Aは低級アルキレン基(たとえばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなど)を、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なつて低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、低級アルケニル基(たとえばプロベニル、ブテニルなど)、アリール基(たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンなどを置換分として有していてもよいフェニル)を、 $R^3$ は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、 $R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なつて水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基(たとえばプロベニルオキシ基など)または $R^4$ 、 $R^5$ が互いに連結してメチレンジオキシを示す。Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキシなど)を示す。

本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および(II)の

① 25 化合物を、たとえば水、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要により脱酸剤、縮合剤、縮合助剤の存在下にまたは酸化的条件下に、また必要により加熱することにより行われる。

30 とりわけ好ましい本発明の実施態様としては、

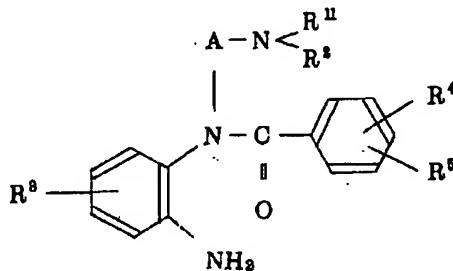
①Xが水素の場合には、一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性亜硫酸ナトリウム付加体とを、溶媒中で直接、または酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭素などを加えて酸

35 化的条件をつくり、反応させ、反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②Xが水素以外の場合には一般式(I)および(II)の化合物を、溶媒中でピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、

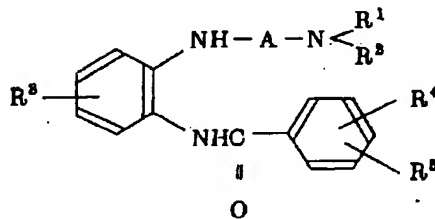
②

3

クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱炭酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させ、中間体



または



〔式中各記号は前記と同意義〕

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式(II)の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、  
25 フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸塩と付加塩を形成させることができる。

本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理  
30 作用を示し、医薬として有用である。

#### 実施例 1

ピペロナールの酸性亜硫酸ナトリウム付加物  
1.5g、2-〔(3-ジメチルアミノプロピル)  
アミノ〕アニリン1.5g、イソプロパノール  
15 150mlの溶液を2時間還流させる。冷却後、不溶物を濾去し、濾液に濃塩酸1.2mlを加えて放置すると、粗塩酸塩は結晶化する。これをイソプロパノールから再結晶すると、融点235~237  
40 °Cの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{2}$ 水和物1.55gが得られる。

#### 実施例 2

酸性亜硫酸ナトリウム4gと水8mlの溶液に、  
45

4

2,3-ジメトキシベンズアルデヒド6.3gとイソプロパノール30mlの溶液をかきまぜながら一挙に加え、1時間還流させると、ペースト状になる。この酸性亜硫酸ナトリウム付加物に、2-  
5 〔(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ〕-4-クロロアニリン8gとイソプロパノール70mlの溶液を加え、3時間還流させる。以下実施例1と同様に処理すると、融点124~126°Cの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{2}$ 水和物8.7gが得られる。

#### 実施例 3

ビペロナール7.5g、2-〔(3-ジメチルア  
15 ミノプロピル)アミノ〕-4-メトキシアニリン1.2g、10%パラジウム・炭素10g、ベンゼン150mlの溶液に空気導入管より空気を吹き込みながら4時間還流させる。室温に冷却後、触媒を除去し、ベンゼンを留去する。残留物に2規定  
20 塩酸200mlを加え、不溶物をエーテルで抽出する。水層に脱色炭を加え、煮沸したのち、濾過する。濾液を冷却後、無水炭酸カリウムを加えて中和し、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をエタノールに溶かし、濃塩酸1.1mlを加えて放置すると結晶が析出する。これをエタノールから再結晶すると、融点230~232°Cの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール9.3gが得られる。

#### 実施例 4

3-メトキシ-4-エトキシベンズアルデヒド  
11.5g、2-〔(3-ジメチルアミノプロピル)  
アミノ〕アニリン9.7g、エタノール300mlの  
35 溶液を2時間還流させ、ついで酢酸第2銅2.5gと水250mlの溶液を加え、さらに1時間還流させる。冷却後、反応液に硫化水素ガスを導入し飽和させる。硫化銅を濾去し、濾液に脱色炭を加えて濾過し、濾液を濃縮する。残留物に希塩酸を加えて溶かし、不溶物をエーテルで抽出して除く。水層に脱色炭を加えて煮沸後、濾過し、濾液を濃縮する。残留物をイソプロパノールから再結晶すると、融点167~169°Cの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2塩酸

5

塩・ $2\frac{3}{4}$ 水和物 19.2g が得られる。

## 実施例 5

2-[(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]アニリン 10g とクロロホルム 150ml の溶液に、3・4-ジクロロベンゾイルクロライド 12.5g とクロロホルム 50ml 溶液を 0℃ 以下で滴下し、一夜放置する。クロロホルム層を希水酸化ナトリウム水溶液、ついで水で洗い、乾燥後クロロホルムを留去する。残留物を油浴中 140~160℃ で 4 時間ついで 200℃ で 1 時間保持する。冷却後、イソプロパノール 150ml を加えて溶かし、濃塩酸 11ml を加えると塩酸塩となる。イソプロパノールから再結晶すると、融点 155~157℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ジクロロフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $1\frac{1}{2}$ 水和物 4.8g が得られる。

## 実施例 6

ピペロニル酸 17g、トリエチルアミン 13g、クロロホルム 80ml の溶液に、クロロ炭酸エチル 13g とクロロホルム 50ml の溶液を 0℃ 以下で滴下する。室温で 5 時間放置後、2-[(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]アニリン 22g とクロロホルム 70ml の溶液を 5℃ 以下で滴下し、一夜放置する。クロロホルム層を水洗、乾燥後、クロロホルムを留去し、残留物を 160℃ で 4 時間保ち、ついで減圧蒸留すると、沸点 200~203℃/0.17mmHg の 1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール 13.8g が得られる。

## 実施例 7

3・4-ジメトキシ安息香酸 20g、ジシクロヘキシルカルボジイミド 22g、ピリジン 100ml の溶液に、2-[(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ]アニリン 20g とピリジン 100ml の溶液を冷却下に加え、室温で一晩放置する。さらに 8 時間還流後、ピリジンを留去し、残液に 1 規定塩酸 300ml を加え、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾去する。濾液をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥、濃縮後、残留物をイソプロパノールに溶かし、濃塩酸 20ml を加えて塩酸塩とする。イソプロパノールから再結晶すると、融点 150~152℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・

6

$2\frac{1}{2}$ 水和物 19.9g が得られる。

本発明方法によると、さらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・4-ジヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物

融点: 194~196℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-ジヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物

融点: 212~215℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $3\frac{3}{4}$ 水和物

融点: 129~131℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・3 水和物

融点: 104~106℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール・ $2\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 253~255℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $1\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 220~222℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・3-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール・ $3\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 62~66℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $2\frac{1}{8}$ 水和物

融点: 142~145℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $2\frac{1}{8}$ 水和物

融点: 113.5~115.5℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3・4-メチレンジオキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2 塩酸塩・ $2\frac{1}{8}$ 水和物

融点: 220~222℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2・4-ジヒドロキシフェニル)-6-クロロ

ベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物

融点: 187~189℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・3 $\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 223~225℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{2}$ 水和物

融点: 149~150℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物

融点: 247~250℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール・2塩酸塩・2 $\frac{1}{4}$ 水和物

融点: 230~232℃

1-(3-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 193~201℃/0.1 mmHg

1-(3-ジエチルアミノ-2-メチルプロピル)-2-(3-メトキシ-4-アリルオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 203~215℃/0.13 mmHg

1-(4-ジプロピルアミノブチル)-2-(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 188~196℃/0.08 mmHg

1-(2-ジエチルアミノ-1-メチルエチル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 188~198℃/0.13 mmHg

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 197~201℃/0.17 mmHg

1-(3-ジアリルアミノプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 205~215℃/0.13 mmHg

1-(3-ジフェニルアミノプロピル)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

沸点: 75~78℃

1-(3-ジ-p-トリルアミノプロピル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

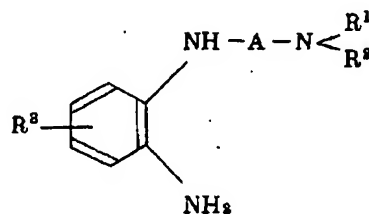
5 融点: 51~56℃

1-(3-ジ-O-クロロフェニルアミノプロピル)-2-(3-メトキシ-4-エトキシフェニル)ベンズイミダゾール

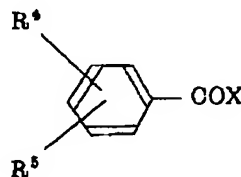
融点: 75~79℃

10 特許請求の範囲

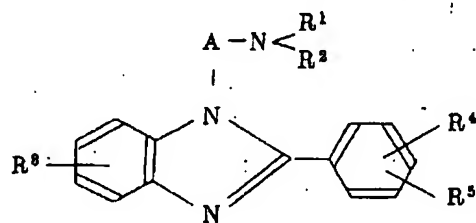
1 一般式



〔式中、Aは低級アルキレン基を、 $R^1$ ,  $R^2$ は同一または異なつて低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基を、 $R^3$ は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を示す。〕で表わされる化合物と一般式



30 〔式中、 $R^4$ ,  $R^5$ は同一または異なつて水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基または $R^4$ ,  $R^5$ が互いに連結してメチレンジオキシを示す。Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。〕で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式



〔式中各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製法。